

Aus dem Laboratorium der pharmakognostischen Sammlung in Kiel.

---

**Beitrag**  
zur Kenntniss der Wirkung  
des  
**Sparteïn.**

---

**Inaugural-Dissertation**  
zur Erlangung der Doctorwürde  
für  
Medicin, Chirurgie und Geburtshülfe  
der medicinischen Facultät zu Kiel  
vorgelegt von  
**Willy Kauenhowen,**  
approb. Arzt aus Insterburg O.-Pr.

---

Kiel, 1892.

Druck von A. F. Jensen.

Nr. 1.

Rectoratsjahr 1892/93.

Referent: Dr. **Hensen.**

Zum Druck genehmigt: Dr. **Heller,**  
z. Z. Decan.

Dem Andenken meiner teuren Eltern

in Dankbarkeit und Liebe

gewidmet.



Digitized by the Internet Archive  
in 2026



Als ich mich an Herrn Professor Falck mit der Bitte um ein Thema für eine Dissertation wandte, forderte er mich auf, an Untersuchungen teilzunehmen, die im hiesigen pharmakologischen Institut über die Wirkung des Spartein angestellt wurden.

Dieses Alkaloïd, von Stenhouse 1851 im Besenginster (*Spartium scoparium*) neben einem krystallinischen gelben Farbstoff, dem Scoparin, aufgefunden, ist zusammengesetzt entsprechend der Formel:  $C_{15}H_{26}N_2$  und zeichnet sich demnach vor der grossen Zahl der übrigen Pflanzenbasen dadurch aus, dass es, ähnlich wie Nicotin und Coniïn, Sauerstoff-frei ist. In reinem Zustand eine farblose, stark alkalische, flüchtige Flüssigkeit von durchdringendem, Pyridin ähnlichem Geruche, vereinigt sie sich mit Säuren zu gut krystallisierenden, leicht löslichen, bitter schmeckenden Salzen, von denen das Sparteinsulfat am Krankenbett verwendet wird.

Erst 1873 wurde die Wirkung des Spartein von J. Fick<sup>1)</sup> unter Schmiedebergs Leitung genauer untersucht.

Er sah Frösche, denen 4—6 mg Sparteinsulfat beigebracht worden, anfangs lebhaft herumspringen, dann sich beruhigen; die Tiere erscheinen ermüdet, verharren in jeder, selbst der wider-natürlichsten Stellung, aus der sie durch äussere Reize zunächst noch aufgeschreckt werden können. Die Reflexerregbarkeit wird, wie durch besondere Versuche noch weiter festgestellt wurde, ganz langsam herabgesetzt, die Reize müssen zur Auslösung einer Zuckung mehr und mehr verstärkt werden; schliesslich sind sie wirkungslos. Das Tier liegt jetzt wie tot da.

Bei Säugetieren bewirken kleine Gaben nur Schläfrigkeit und Trägheit, grössere (0,15—0,2) einen mehr oder weniger ausgeprägten Zustand von Somnolenz. Da diese Erscheinungen sich

---

<sup>1)</sup> Fick, J., Ueber die Wirkung des Spartein auf den tierischen Organismus, Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie, 1873. Bd. 1. S. 397.

geltend machten, bevor noch irgendwelche bedeutenden Veränderungen im Circulations- oder Respirationsapparate eintraten, so handelt es sich wahrscheinlich um eine direkte Einwirkung des Spartein auf das Gehirn, so dass das Alkaloïd in gewissem Sinne als Narcoticum zu betrachten ist. Jedoch ist auch bei sehr grossen Dosen nie ein Zustand völliger Betäubung beobachtet worden. Auf diese Hirnwirkung führt Fick auch zurück die Herabsetzung der Fähigkeit zu willkürlichen Bewegungen, neben der auch noch die lähmende Wirkung auf die peripheren Nerven mit in Betracht kommt.

Genauer hat Fick die Wirkung auf das Herz untersucht und gefunden, dass schon kleine Gaben ( $\frac{1}{2}$ —1 mg) die Erregbarkeit des Vagus herabsetzen, grössere Dosen die Hemmungsapparate im Herzen lähmen. Hierin liegt ein Unterschied zwischen dem Spartein und den in manchen Punkten verwandten Nicotin und Coniïn. Denn während nach Vergiftung durch Nicotin und Coniïn sowohl durch Sinusreizung als auch durch Muscarin diastolischer Herzstillstand hervorgerufen wird, erhalten wir durch Application von grösseren Gaben Spartein diesen Stillstand nicht, so dass wir berechtigt sind, das Spartein mit Rücksicht auf seine Wirkungen auf die Hemmungsapparate des Herzens der Atropingruppe anzureihen.

Es sei hier noch betont, dass bei Ficks Versuchen bisweilen Würgbewegungen, aber nie Erbrechen beobachtet wurde; die Pupille zeigte in keinem Falle eine Veränderung.

Der Tod erfolgte nach grossen Dosen bei allen Tieren unter den Erscheinungen der Lähmung des Respirationscentrums.

Nach Fick haben verschiedene Kliniker Versuche über die Wirkungsweise des Spartein angestellt. Der Erste, welcher das Mittel am Menschen anwandte, war Fronmüller<sup>2)</sup>. Er fand eine geringe harntreibende Wirkung, die nach Gebrauch alcoholischer Lösung (1 : 40) zu 30—72 Tropfen mehrmals eintrat.

E. de Rymon<sup>3)</sup> fand, dass durch Spartein bei direktem Zusatze in Lösung weder Blutkörperchen noch Serum irgendwie beeinträchtigt werden, auch an quergestreiften und glatten Muskeln keine Änderungen auftreten, noch auch endlich die Reizbarkeit der motorischen und sensiblen Nerven irgendwie beeinflusst wird.

<sup>2)</sup> Ref. Med. Jahresbericht für 1878. Bd. 1. S. 437.

<sup>3)</sup> Referat im med. Jahresbericht für 1880. Bd. 1. S. 489.

Tötlich wirkte bei Hunden mittlerer Grösse 0,6—0,8 g, bei Fröschen 0,01—0,015 g Spartein.

Die Einwirkung des unverbundenen Alkaloïds beschreibt Rymon folgendermassen: Erst 2 Stunden nach subcutaner Einführung von Spartein treten bei Warmblütern die ersten charakteristischen Erscheinungen auf, welche zunächst in Steigerung der Reflexerregbarkeit bestehen, worauf bald Zittern und Verlust der Reflexbewegung ohne Beeinträchtigung der Reizbarkeit der peripheren Nerven und Muskeln eintritt. Daran schliesst sich bald Abnahme der Atemfrequenz, Mydriasis, Verlangsamung des Herzschlages nach vorausgehender Beschleunigung, bis schliesslich nach einigen Convulsionen der Tod erfolgt.

Die Versuche mit Sparteinsulfat ergaben dieselben Vergiftungserscheinungen, jedoch schon viel früher ( $\frac{1}{4}$  Stunde). Der Tod erfolgt durch respiratorische Lähmung und kann durch künstliche Atmung verzögert werden: die peripheren Nerven bleiben während derselben erregbar.

1885 hat Germain Sée<sup>4)</sup> auf Grund der von ihm angestellten Versuche das Alkaloïd als wirksames Herzmittel empfohlen. Er benutzte Sparteinsulfat bei 14 Kranken und sah constant 3 charakteristische Wirkungen hervortreten: erstens Erhöhung der gesunkenen Herzthätigkeit, eine Wirkung, die ausgiebiger und rascher eintritt, auch nachhaltiger ist, als nach Digitalis und Convallamarin, zweitens schnelle Regelung des gestörten Herzrhythmus und drittens Zunahme der Frequenz der Pulsationen in Fällen von schwerer Atonie des Herzmuskels mit Pulsverlangsamung. Alle diese Erscheinungen treten gegen das Ende einer oder höchstens einiger Stunden ein und erhalten sich 2—3 Tage nach dem Aussetzen des Mittels.

Sée hält auf Grund seiner Beobachtungen das Spartein in Gaben von 0,1 g indicirt bei Affectionen des Herzmuskels infolge von Gewebsveränderung oder Erschöpfung, ferner bei Klappenfehlern im Stadium gestörter Compensation, besonders bei irregulärem, aussetzendem, arhythmisch gewordenem Pulse. Diuretische Wirkung hat er nicht erzielt.

<sup>4)</sup> Du sulfate de spartéine comme médicament dynamique et régulateur du coeur. Comptes rendus. 1885. t. 101. p 1046.



Houdé<sup>5)</sup> empfiehlt das Salz zu 0,02 g 3—4 mal täglich als Pille oder Sirup.

Da die arzneilich benutzte Wirkung des Mittels von Rymon nicht beachtet war, so haben Laborde & Legris<sup>6)</sup> weitere Untersuchungen mit dem Spartein angestellt. Bei Meerschweinchen sahen sie convulsivisches Zittern eintreten, ein Zustand erhöhter Reflexerregbarkeit, in dem geringe Reize Convulsionen auslösten. Diesem Stadium folgte bald ein Zustand der Schwäche, während der die Tiere wie betäubt dalagen. Der Herzschlag ist kräftig zu fühlen, die Atmung schon etwas behindert, wird dann hetzend und kurz vor dem Tode asphyctisch.

Genauere Untersuchungen der Wirkung auf das Herz ergaben, dass namentlich nach kleinen Dosen gleichzeitig mit Pulsverlangsamung die Höhe und der Umfang der Herzpulsationen deutlich verstärkt wird, ein Effect, der auch bei curarisierten Tieren nicht ausblieb.

Dabei erfuhr die Reizbarkeit des Vagus keinerlei Veränderung. Nach ihren Beobachtungen glauben die Untersucher eine Abhängigkeit der Wirkung vom centralen Nervensystems annehmen zu dürfen, denn weder der Blutdruck, noch auch die peripheren Pulsationen werden durch das Mittel irgendwie beeinflusst.

Ihre klinischen Beobachtungen sprechen ebenfalls für eine deutliche Wirkung auf die Herzthätigkeit. Schon nach  $\frac{1}{2}$  Stunde trat sehr charakteristisch eine Regularisation und vermehrte Energie der Herzthätigkeit auf, wie aus sphygmographischen Curven klar zu ersehen ist. Bezüglich der Indicationen des zu 0,05 bis 0,25 g pro die dargereichten Sparteinsulfat fügen Laborde & Legris zu den von G. Sée angegebenen noch — besonders wegen der raschen Wirkung — hinzu: Anfälle von Asystolie Herzkranker und Asthenie des Herzens im Laufe allgemeiner Schwäche; ausserdem empfehlen sie es noch, da es keine cumulative Wirkung hat, in den Pausen der Digitalisbehandlung.

Aus Nothnagels Klinik berichtet Voigt<sup>7)</sup> über die Wirkung des Spartein, dass dadurch eine grössere Ausgiebigkeit der Con-

<sup>5)</sup> Ref. med. Jahresber. f. 1885. Bd. 1. S. 460.

<sup>6)</sup> La spartéine, étude physiologique et clinique. Arch. de physiol. norm. et pathol. 1886. 3. Sér. t. 7. p. 346.

<sup>7)</sup> Ref. med. Jahresbericht f. 1886. Bd. 1. S. 421.



tractionen, Vermehrung der Gefäßspannung und Herabsetzung des Herzschlages um einige Schläge bedingt wurde. Diese Wirkung sei nicht so nachhaltig, wie nach Digitalis, auch trete die diuretische Wirkung nicht so stark hervor, wie nach Coffein und andern Mitteln. Oft sah Voigt leichte narcotische Erscheinungen in Form von Beruhigung und Schlummer eintreten; Schwindel, Kopfschmerz, Übelkeit, Herzklopfen wurden nach Dosen von 1—4 mg nur selten beobachtet.

Im Gegensatz zu Sée betont Traversa<sup>8)</sup>, dass die Pulsfrequenz abnahme mit gleichzeitiger Steigerung des Blutdrucks. Auch am isolierten Froschherzen werde der Herzschlag verlangsamt, die Diastole verlängert, die Systole verstärkt.

Demgegenüber fand Masius<sup>9)</sup> beim Hunde, dass bei intravenöser Einführung das Alkaloïd erst zu 0,02 g die Herzaction modifiziert und constant den Herzschlag frequenter, kleiner und regelmässiger macht, und infolge von Verminderung des Vagustonus die periodischen Atmungsschwankungen schwinden. Nach grossen Dosen trat der Tod ein nach vorausgegangener rapider Beschleunigung des Pulses, Asphyxie und Sinken des Blutdrucks.

Gestützt auf 18 Beobachtungen von Kranken, die Spartein in Dosen von 0,004—0,3 g erhielten, kommt Masius zu folgendem Ergebnis[citiert nach Kurloff (No. 16)]: »Der Einfluss des Spartein auf das Herz bei Erkrankungen dieses Organs ist ebenso unwichtig, wie die Wirkung desselben auf die Harnabsonderung und das Allgemeinbefinden des Kranken.«

Im Grossen und Ganzen übereinstimmend mit den Angaben der bereits genannten Kliniker spricht sich H. Leo<sup>10)</sup> über die Wirkung und den Nutzen des Spartein bei Herzkranken aus und fügt hinzu, dass besonders zur Milderung der stenocardischen Beschwerden des Herzkranken, sowie bei Asthma bronchiale oder nervosum das Mittel zu empfehlen sei.

Auf Grund dieser Angabe prüfte Prior<sup>11)</sup> die Wirkung des

<sup>8)</sup> Ref. med. Jahresber. f. 1887. Bd. 1. S. 440.

<sup>9)</sup> Ref. med. Jahresbericht f. 1887, Bd. 1, S. 440.

<sup>10)</sup> H. Leo. Über die therap. Anwendung des Sparteinum sulfuricum. Zeitschr. f. klin. Medizin, 1887, Bd. 12, S. 143.

<sup>11)</sup> J. Prior. Die klin. Bedeutung des Spart. sulfur. Berliner klin. Wochenschrift, 1887, S. 661.

Sparteïn bei Asthmatikern, konnte sich aber von einem günstigen Einfluss nicht überzeugen. Dagegen bestätigt er den Nutzen des Mittels bei Herzkranken, sowie die diuretische Wirkung, die er in Zusammenhang bringt mit einer geringen, durch das Sphygmomanometer nachweisbaren Steigerung des Blutdrucks.

In ähnlichem Sinne spricht sich J. M. Clarke<sup>12)</sup> aus; er empfiehlt das Mittel noch bei Basedow'scher Krankheit, sah aber bei Fettherz keine Wirkung.

In Fällen von croupöser Pneumonie hat Gasparini<sup>13)</sup> recht gute Resultate mit Sparteïnsulfat erzielt, wenn es galt, drohenden Collaps zu verhüten und auf die Herzaction stimulierend zu wirken.

Weniger günstig urteilt auf Grund seiner klinischen Beobachtungen Pawinski,<sup>14)</sup> der angiebt, dass Sparteïn bei Herzkranken die Arrhythmie nicht beseitigt, wenn der Herzmuskel infolge von Degeneration geschwächt ist, wohl aber bei neurasthenischen und nervösen Personen, bei denen es sogar besser als Digitalis wirkt.

Auch Lewaschew<sup>15)</sup> hält das Mittel für weniger wirksam als Digitalis, Adonis und Strophanthus und empfiehlt es nur bei verhältnismässig frischen Herzerkrankungen, sowie besonders bei sich schnell einstellender Herzschwäche im Verlauf der Infektionskrankheiten.

Genauer, unter Benutzung des Sphymomanometer von von Basch, hat Kurloff<sup>16)</sup> in von Ziemssen's Klinik die Wirkung des Sparteïn an Kranken untersucht. Obwohl in manchen Fällen keine Wirkung wahrnehmbar ist, so kann Kurloff doch den Einfluss des Mittels nicht absolut verneinen, glaubt vielmehr, dass man bei einer gewissen Auswahl der Fälle bedeutend bessere Resultate sehen könne, und hat sich überzeugt, dass es am wirksamsten ist, »bei der ersten Compensationsstörung und folglich in den Fällen, in welchen es dem Arzte noch nicht erwünscht sein kann, zu den stärker wirkenden Herzmitteln zu greifen, einen Platz in der Praxis einzunehmen berechtigt ist.«

<sup>12)</sup> Ref. med. Jahresbericht f. 1887. Bd. 1. S. 440.

<sup>13)</sup> Ref. med. Jahresber. f. 1887. Bd. 1. S. 441.

<sup>14)</sup> Refer. med. Jahresber. f. 1888. Bd. 1. S. 406.

<sup>15)</sup> Ref. med. Jahresber. f. 1889. Bd. 1. S. 432.

<sup>16)</sup> M. G. Kurloff: Sparteïnum sulfuricum als Herzmittel. Deutsches Archiv f. klin. Medicin 1889. Bd. 45. S. 57.

Eine grössere Versuchsreihe über die Wirkung des Sparteinsulfat an Tieren verdanken wir Pawlow <sup>17)</sup>, der sich besonders mit der Einwirkung auf den Blutdruck beschäftigt hat und uns über den Einfluss verschiedener Dosen genaue Rechenschaft giebt.

Eine Menge von 0,005—0,01 g pro Kilo, dem Hunde in eine Vene eingeführt, bleibt im Allgemeinen wirkungslos, während nach 0,02—0,04 g, kurz nach der Einspritzung, der Druck zunächst etwas sinkt und für kurze Zeit schwankt, um dann stark und anhaltend zu steigen, sich einige Zeit auf der Höhe zu halten, dann wieder allmählich sinkt und in kurzer Zeit abfällt auf die Norm oder noch darunter. Wurde jetzt eine zweite Gabe eingeführt, so traten die gleichen Erscheinungen wieder hervor, nur erreichte die Blutdrucksteigerung einen höheren Grad als nach der ersten Gabe.

Noch grössere Dosen bis zu 0,375 g pro Kilo bringen schnell den Druck ad maximum; er verharrt einige Zeit auf der Höhe und fängt dann plötzlich an, rasch bis auf 0 zu sinken, zusammenfallend mit dem plötzlichen Stillstand der Atmung: wird jetzt schnell die Atmung künstlich unterhalten, so erreicht der Druck bald wieder die normale Höhe. Bei curarisierten Tieren bedingen Dosen von 0,06 ‰ schnell Herzstillstand in Diastole.

In dem Referat wird weiter erwähnt, dass Pawlow als Hauptwirkung Verlangsamung, Regulierung und Verstärkung der einzelnen Herzschläge, sowie Steigerung des Blutdrucks festgestellt hat. Die Verlangsamung trete ein, einerlei ob die N. Vagi vor oder nach der Einspritzung durchschnitten, oder dem Tiere zuvor Atropin beigebracht sei, und müsse ohne Zweifel auf eine Wirkung auf das Herz selbst zurückgeführt werden. Die Drucksteigerung komme infolge von Verengung des arteriellen Systems zustande, indem das Spartein zum Teil auf die vasomotorischen Centren des Gehirns, zum Teil direkt auf die neuromusculären Apparate der Gefässe erregend einwirke. Die Vasodilatoren würden nicht beeinflusst; endlich sei die Wirkung auf die Harnabsonderung inconstant und durchaus unzuverlässig.

---

<sup>17)</sup> Ref. v. Grünfeld in Schmidt's Jahrb. d. ges. Medicin. 1889. Bd. 223. S. 131.



Auch Gluzinski<sup>18)</sup> hat sich genauer mit der Wirkung des Spartein beschäftigt. Versuche an Fröschen ergaben, dass der Muskel unter dem Einfluss des Giftes allmählich an Erregbarkeit verliert, da immer stärkere Ströme nötig werden, um eine der ursprünglichen gleich starke Contraction hervorzurufen. Dass die Contractilität nicht gelitten, ergibt sich aus der Thatsache, dass nach Anwendung eines stärkeren Stromes eine der normalen gleiche Contraction ausgelöst werden kann. Auf diese Muskelwirkung führt Gluzinski die Beobachtungen und Angaben zurück, welche Fick über die Wirkung auf die motorischen Nerven gemacht hat, da nach seinen Beobachtungen die Erregbarkeit des Nerven unter dem Spartein nicht leidet. Auf das Rückenmark wirkt das Mittel erst in späteren Stadien lähmend ein.

Eingehender hat Gluzinski den Einfluss auf Herz und Circulation studiert und hier im Allgemeinen die gleichen Wirkungen gefunden, welche von den anderen Experimentatoren schon angeführt worden sind. Brachte er kleine Mengen Spartein auf das blossgelegte Froschherz, oder führte er das Gift in den Lymphsack ein, immer zeigte sich starke Verlangsamung der Herzaction, welche auch nach Durchschneidung der Vagi, nach Zerstörung von Gehirn und Rückenmark, resp. an dem ausgeschnittenen Herzen hervortrat. Muscarinstillstand wird durch Spartein aufgehoben, jedoch erreicht die Anzahl der Schläge die vor der Muscarinvergiftung bestandene Höhe nicht wieder. Der Grund für die Verlangsamung konnte mithin nur in einer Lähmung der excitomotorischen Centren oder in einer Wirkung auf den Herzmuskel selbst gesucht werden; da das Spartein bei direkter Application auf den Herzmuskel stärker wirkt, als nach subcutaner Injektion, da durch die Systole des Herzens das Blut nicht vollständig ausgetrieben wird, die Diastole endlich gewöhnlich protrahiert ist, so führt Gluzinski die Verlangsamung der Herzthätigkeit auf eine verringerte Erregbarkeit des Herzmuskels selbst zurück.

Mehrere Versuche am Hunde geben Anlass, die Wirkung in verschiedene Phasen zu zergliedern. Nach kleinen Dosen stellt sich Verlangsamung der Herzaction und leichte Steigerung des Blutdrucks ein, während die Pulsationen viel stärker werden. In

<sup>18)</sup> Über die physiol. und klin. Wirkung des schwefels. Spartein. Deutsch. Archiv f. klin. Medicin, 1889, Bd. 44, S. 121.

diesem Stadium wurden die N. Vagi empfindlicher gegen Reize gefunden, so dass das deutliche Hervortreten der Retardation und Steigerung der Herzaction auf die erhöhte Erregbarkeit der N. Vagi zurückgeführt wird. Etwas grössere Dosen bringen stärkeres Steigen des Druckes und zuweilen Acceleration. Vagi-Durchschneidung bleibt ohne Einfluss. Noch grössere Dosen bedingen Retardation und langsames Sinken des Blutdrucks. Die in späteren Stadien auftretende Asphyxie ist nach Gluzinski als eine Folge der Lähmung der Atmungsmuskeln aufzufassen.

Bei der Durchsicht der im Vorstehenden gemachten Angaben über die Ergebnisse verschiedener Ezperimental-Untersuchungen stösst man auf mancherlei Widersprüche bezüglich der durch Spartein hervorgerufenen Erscheinungen, resp. bezüglich der Deutung derselben, so dass man durchaus nicht behaupten kann, dass die Sparteinwirkung völlig klar gestellt sei.

Auffallend ist, dass man bisher zur Untersuchung der Sparteinwirkung nur Säugetiere und Frösche benutzt hat; es erschien deshalb wünschenswert, zu prüfen, ob bei einem Vogel, speziell der Taube die gleichen Erscheinungen hervorgebracht werden oder zu dem bis jetzt bekannten Symptomencomplex neue hinzutreten. Es wurden also zu unseren Versuchen Tauben benutzt und diesen das von E. Merck in Darmstadt bezogene Sparteinsulfat, in Wasser gelöst, unter die Haut der Brust eingespritzt.

Die wichtigsten Ergebnisse dieser Untersuchungen seien hier zunächst tabellarisch zusammengestellt.

| Nr. | Körpergewicht<br>der Tiere<br>in g | Giftmenge<br>in mg | Relative<br>Gabe<br>in mg | Bemerkungen.                                           |
|-----|------------------------------------|--------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------|
| 1   | 335                                | 50                 | 149,2                     | Erbrechen nach 3½ m, 5 mal in 6 m, Tod<br>nach 20½ m.  |
| 2   | 373                                | 35,0               | 93,8                      | „ „ 5 m, 4 mal in 7 m, Tod nach<br>22½ m.              |
| 3   | 404                                | 36,9               | 91,3                      | „ „ 6½ m, 7 mal in 19 m, Tod<br>nach 37¾ m.            |
| 4   | 338                                | 30,0               | 88,8                      | „ „ 3 m, 13 mal in 14½ m,<br>Schwäche.                 |
| 5   | 333                                | 28,7               | 86,19                     | „ „ 2½ m, 11 mal in 22 m,<br>Schwäche, Tod nach 80½ m. |
| 6   | 422                                | 36,3               | 86,02                     | „ „ 3 m, 3 mal in 7 m, Schwäche,<br>Tod nach 29 m.     |
| 7   | 335                                | 28,5               | 85,07                     | „ „ 4½ m, 8 mal in 102 m,<br>Schwäche.                 |
| 8   | 319                                | 26,7               | 83,7                      | „ „ 11 m, 16 mal in 152 m,<br>Schwäche.                |
| 9   | 301                                | 24,0               | 79,7                      | „ „ 6 m, 29 mal in 186½ m.                             |
| 10  | 339                                | 25,0               | 73,7                      | „ „ 9 m, 16 „ „ 130 m.                                 |
| 11  | 349                                | 24,4               | 69,9                      | „ „ 6 m, 13 „ „ 106 m.                                 |
| 12  | 366                                | 23,8               | 65,0                      | „ „ 9 m, 23 „ „ 134 m.                                 |
| 13  | 394                                | 23,6               | 59,9                      | „ „ 7½ m, 16 mal in 107 m.                             |
| 14  | 383                                | 21,0               | 54,6                      | „ „ 6 m, 17 mal in 150 m.                              |
| 15  | 396                                | 19,8               | 50,0                      | „ „ 3½ m, 13 mal in 177 m.                             |
| 16  | 342                                | 15,4               | 45,0                      | „ „ 6 m, 21 mal in 115 m.                              |
| 17  | 380                                | 15,0               | 39,5                      | „ „ 6 m, 20 „ „ 109 m.                                 |
| 18  | 315                                | 12,0               | 38,0                      | „ „ 14 m, 6 „ „ 50 m.                                  |
| 19  | 395                                | 13,8               | 34,9                      | „ „ 27 m, 8 „ „ 76 m.                                  |
| 20  | 334                                | 10,0               | 29,6                      | „ „ 10 m, 17 „ „ 124 m.                                |
| 21  | 385                                | 10,0               | 26,0                      | „ „ 12½ m, 16 mal in 85 m.                             |
| 22  | 447                                | 9,0                | 20,1                      | „ „ 9½ m, 9 „ „ 60 m.                                  |
| 23  | 325                                | 5,0                | 15,4                      | „ „ 37 m, 3 mal in 3 m.                                |
| 24  | 432                                | 5,4                | 12,5                      | „ „ 10¼ m, 2 mal in 5 m.                               |
| 25  | 410                                | 4,0                | 9,8                       | Keine Wirkung.                                         |

Zur Veranschaulichung des Wirkungsbildes teile ich im Folgenden einige der bei den Versuchen aufgenommenen Protokolle im Auszuge mit.

### 3. Versuch.

404 g schwere Taube.

10h 19½ m: Einspritzung von 36,9 mg Sparteinsulfat.

26, 28 m: Jedesmal Erbrechen.



- 10h 28 $\frac{1}{2}$ m: Geht schwerfällig und unsicher umher.  
 29 m: Erbrechen, Tänzeln mit Flügelschlagen. Kopf sinkt abwärts. Das Tier setzt sich.  
 32 m: Erbrechen; Kopf danach mit dem Schnabel auf den Boden gestützt.  
 34 $\frac{1}{2}$ m: Erhebt sich schwerfällig zum Erbrechen, sinkt dann wieder nieder.  
 38 $\frac{1}{2}$ , 45m: Jedesmal Erbrechen. — Liegt auf Bauch und Brust.  
 49 m: Atmet 21 mal in 30 Sekunden; der Kopf liegt mehr zur Seite.  
 51 $\frac{1}{2}$ m: Schwache krampfartige Bewegungen mit geringem Flügelschlagen wechseln jetzt häufig mit Ruhepausen ab; während dieser ist die Atmung vertieft. In die Hand genommen, hängt der Kopf schlaff herab; bei jeder Atmung erfolgt eine schwache, zwischendurch stärkere, krampfartige Bewegung.  
 53 $\frac{1}{2}$ m: Stärkerer Krampf, dann 6 Atmungen in 25 Sekunden mit schwachem Krampf.  
 56 $\frac{1}{2}$ m: Erschlaffung des Tieres.  
 57 $\frac{1}{4}$ m: Tod.

#### 4. Versuch.

338 g schwere Taube.

- 10h 54 m: Einspritzung von 30 mg Sparteinsulfat.  
 57, 59, 59 $\frac{1}{2}$ m: Jedesmal Erbrechen.  
 11h 0, 1 $\frac{1}{2}$ , 2 $\frac{1}{2}$ , 4, 5, 6, 7, 8, 9 $\frac{1}{2}$ m: Erbrechen.  
 10 $\frac{1}{2}$ m: Geringes Schwanken des Tieres.  
 11, 11 $\frac{1}{2}$ m: Erbrechen.  
 13 m: Die Haltung des Tieres ganz eigentümlich: auf den Füßen stehend, ist der Schwanz der Taube etwas in die Höhe gerichtet, der Rücken und Hals im Allgemeinen horizontal gehalten, der Schnabel auf den Boden gestützt und geöffnet.  
 14 m: Atmet 8 mal in 15 Sekunden, liegt jetzt mit Kopf und Bauch auf.  
 17 m: Kopf mehr auf die Seite gelegt.  
 19 m: Atmet 7 mal in 15 Sekunden; schwache Zuckungen in den Halsmuskeln.  
 22 $\frac{1}{2}$ m: Erhebt sich und nimmt die vorher geschilderte Haltung ein.

- 11h 28 m: Legt sich wieder nieder. Kopf zur Seite, hin und wieder schwache Zuckungen.
- 57 m: Stärkere Zuckungen des ganzen Körpers.
- 12h 6 m: 9 Atmungen in 15 Sekunden, sehr oberflächlich. Kopf hängt schlaff nach vorne herab; hin und wieder stärkere krampfartige Bewegungen, zum Teil mit Flügelschlagen.
- 1h 50 m: 8 Atemzüge in 15 Sekunden, Taube liegt noch immer wie betäubt auf Brust und Bauch.
- 2h 27 m: Hat sich zum Brechen erhoben, setzt sich dann wieder, Kopfhaltung normal.
- 3h 15 m: Nimmt halbsitzende Stellung ein.
- 5h 15 m: 3 mal hintereinander Erbrechen. — Das Tier erholt sich.

### 5. Versuch.

333 g schwere Taube.

- 11h 25 m: Einspritzung von 28,7 mg Sparteinsulfat.
- 27 $\frac{1}{2}$ , 28 $\frac{1}{2}$ , 30, 33 $\frac{1}{2}$ , 34 $\frac{1}{2}$ , 36, 38, 38 $\frac{1}{2}$ , 39, 42, 49 $\frac{1}{2}$ m: Erbrechen.
- 54 m: Setzt sich, liegt dann mit Bauch und Brust auf.
- 57 m: Kopf sinkt nach vorne, mit der Schnabelspitze auf den Boden sich stützend.
- 12h 4 m: Der Kopf hängt jetzt schlaff herab, die Augen fast ganz geschlossen.
- 10 m: 15 Atmungen in 30 Sekunden.
- 42 m: Hin und wieder schwache Zuckungen, 19 Atmungen in 1 Minute, mit Schnabelöffnen.
- 45 m: Atmung sehr verlangsamt.
- 45 $\frac{1}{2}$ m: Tod, dem ein schwacher Krampf vorhergeht.

### 8. Versuch.

319 g schwere Taube.

- 10h 17 m: Einspritzung von 26,7 mg Sparteinsulfat.
- 28 m: Erbrechen, Schnabel etwas geöffnet, Pupillen weit.
- 33, 33 $\frac{1}{2}$ , 40, 54, 54 $\frac{1}{2}$ , 55m: Jedesmal Erbrechen. Verharrt jetzt in halbsitzender Stellung.
- 11h 5 m: Atmet 6 mal in 15 Sekunden. Die Haltung des Tieres wechselt in der nächsten Zeit sehr zwischen Brustlage und einer halbsitzenden Stellung.
- 39 m: Erbrechen.

- 11h 45 m: Erhebt sich wieder und bleibt sicher stehen.  
 12h 20, 20 $\frac{1}{2}$ , 21, 21 $\frac{1}{2}$ , 58, 58 $\frac{1}{2}$ , 59, 59 $\frac{1}{2}$ m: Erbrechen.  
 1h 13 m: 6 Atemzüge in 15 Sekunden. Die Taube steht wieder gut. Pupillen weit.

## 9. Versuch.

301 g schwere Taube.

- 9h 45 $\frac{1}{2}$ m: Einspritzung von 24 mg Sparteinsulfat.  
 49 m: 8 Atemzüge in 15 Sekunden.  
 51 $\frac{1}{2}$ , 53 $\frac{1}{2}$ , 54, 55 $\frac{1}{2}$ , 57, 58 $\frac{1}{2}$ m: Jedesmal Erbrechen. Die letzten Anfälle unter Flügelschlagen. Pupillen weit, Schnabel dauernd geöffnet.  
 10h 21 $\frac{1}{2}$ m: Erbrechen, danach schwaches Zittern.  
 6 m: Atmet 19 mal in 30 Sekunden, geht unsicher umher, setzt sich.  
 11 $\frac{1}{2}$ m: Schwankender Gang mit Flügelausbreiten.  
 13 m: Fällt vornüber, kann sich nicht mehr erheben.  
 15 m: 11 Atmungen in 15 Sekunden. Nimmt halbsitzende Stellung ein.  
 32 $\frac{1}{2}$ , 33 $\frac{1}{2}$ , 35m: Erbrechen.  
 51 m: Atmet 9 mal in 15 Sekunden.  
 53, 53 $\frac{1}{2}$ , 58m: Jedesmal Erbrechen, zuletzt unter Flügelschlagen.  
 11h 11, 11 $\frac{1}{2}$ , 12, 28, 28 $\frac{1}{2}$ , 29 $\frac{1}{2}$ , 51, 51 $\frac{1}{2}$ , 52 $\frac{1}{2}$ m: Erbrechen, teilweise unter Flügelschlagen.  
 12h 35, 35 $\frac{1}{2}$ , 36, 55, 55 $\frac{1}{2}$ , 56, 58m: Erbrechen.  
 1h 51 m: 7 Atemzüge in 15 Sekunden. Beobachtung eingestellt.

Bei unseren Versuchen wurde ganz besonders auf die durch verschiedene Dosen etwa hervorgerufenen Erscheinungen geachtet. Über das dabei Festgestellte möchte ich hier zunächst Rechenschaft geben.

Schon bei den ersten Versuchen fiel vor allen Dingen auf, dass sehr bald nach der Applikation des Giftes die Pupillen der Tauben erweitert erschienen, und, dass die Erweiterung selbst dann bestehen blieb, wenn auf das Auge direkt grelles Licht einwirken konnte. Mit Rücksicht auf diese Wahrnehmungen haben wir dann genauer den Pupillarzustand der Tiere beachtet und im Grossen und Ganzen stets dasselbe gefunden. Ich hebe dies

deshalb ganz besonders hervor, weil es uns schien, als sei die Wirkung auf das Auge diejenige, welche zuerst, d. h. durch die kleinste Dosis allein, hervorgerufen würde: sahen wir doch bei dem Tiere des 25. Versuches nach der Einspritzung von 11,3 % der minimal letalen Dosis in dem Verhalten keine Änderung eintreten: nur die Pupillen zeigten sich etwas dilatiert.

Zu dieser Wirkung tritt, sobald die Gaben etwas erhöht werden, als zweites Symptom Erbrechen hinzu. Entleerungen des Kropfinhaltes sahen wir zuerst nach 14,5 % der letalen Dosis; diese Gabe veranlasste kurz nach einander 2 mal typische Brechbewegungen, während mit weiterer Erhöhung der Dosis die Zahl der Brechanfälle in erheblichem Maasse gesteigert wurde. Diese Brechbewegungen, die sich häufig über einen Zeitraum von 2, 2½ und mehr Stunden ausdehnten, erfolgten, wie das besonders aus den Protokollen des 8. und 9. Versuches hervorgeht, oft gruppenweise, d. h. in der Weise, dass 3, auch 4 mal kurz hinter einander die Taube zwecks Entleerung des Kropfinhaltes sich abmühte, dann aber 15, 20 und mehr Minuten nichts derartiges erkennen liess. Der Eintritt des ersten Erbrechens wechselte, wie aus dem Inhalt der Tabelle ersichtlich, ziemlich bedeutend, erfolgte jedoch im Allgemeinen um so früher, je grösser die applizierte Dosis war.

Obwohl wir dauernd die Atmungsfrequenz beachteten, so haben wir doch wesentliche Änderungen derselben bei Benutzung kleiner Gaben nicht hervortreten sehen. Ganz besonders möchte ich betonen, dass wir Zeichen von beschleunigter Atmung niemals wahrgenommen haben. Erst grössere Dosen, etwa von 58 % der minimal letalen an, brachten mit Zeichen der Schwäche resp. Ermüdung auch eine charakteristische Änderung der Atmung. Die Tiere, welche sehr bald sich niedersetzten, atmeten; verglichen mit der Zeit vorher, bedeutend langsamer; auch wurde die Atmung entschieden erschwert und erfolgte mehr und mehr mit Erhöhung der Dosis bei dauernd geöffnetem Schnabel.

Circa 85 % der minimal letalen Dosis steigerten die Zeichen der Schwäche in hohem Grade; bald nach Einführung des Mittels setzt sich das Tier wiederholt nieder, geht, dazu veranlasst, schwerfällig umher, erhebt sich, offenbar zu dem Zwecke, um die typischen Brechbewegungen auszuführen, welche immer mehr zu



einer schwächeren, dann stärkeren Ausbreitung der Flügel Anlass geben.

Gleich nach einem solchen Anfälle nahm die Taube dann wieder sitzende Stellung ein, später sank der Kopf und wurde in ganz eigentümlicher Weise mit der Schnabelspitze auf den Boden gestützt; in dieser Stellung konnte das Tier längere Zeit verharren, hin und wieder aufgemuntert zu rudimentärem Erbrechen, wenn ich so sagen darf. Später neigte der Kopf sich mehr zur Seite; es zeigten sich, war die Gabe etwas höher genommen, bald schwache krampfartige Zuckungen, die entschieden mit der erschwerten Atmung im Zusammenhang standen, Zuckungen, welche sich dann mehr und mehr, mit Zunahme der Dyspnoe, auf den ganzen Körper ausbreiteten und schliesslich in stärkere Krämpfe übergingen. Dem dyspnoischen Krampfe folgte dann bald der Tod des Tieres.

Wie aus der Tabelle zu entnehmen, gingen die Tiere des 5. und 6. Versuchs nach Einspritzung von 86 mg Sparteinsulfat für 1000 g Körpergewicht zu Grunde, während die 4. Taube, der sogar 88,8 % beigebracht worden war, sich von der langdauernden Wirkung wieder erholte. Obwohl dies der Fall, so haben wir doch geglaubt, die kleinere Menge von 86 mg  $\frac{1}{100}$  als minimal letale Dosis annehmen zu müssen, weil durch diese Gabe zwei unserer Tiere ganz gleichmässig vernichtet wurden. Das abweichende Ergebnis des 4. Versuches dürfte in individuellen Verhältnissen des Tieres, resp. in erschwerter Resorption von der Applicationsstelle etc. seine Erklärung finden.

Im Grossen und Ganzen haben wir somit bei unseren Tauben die gleichen Erscheinungen hervortreten sehen, welche schon von Fick bei Säugetieren beobachtet worden sind: Störungen der Atmung, Schwäche, Ermüdung, vielleicht sogar einen gewissen Zustand von Betäubung, und Tod durch Erstickung.

Nur in 2 Punkten fanden wir wesentliche Abweichungen. Denn während nach Fick die Pupille keine Veränderung ausser der Erweiterung kurz vor dem Tode zeigte, eine Erscheinung, die auch de Rymon nach Abnahme der Atemfrequenz verzeichnet, haben wir, wie oben genauer auseinandergesetzt, am Auge, wenn auch nicht constant, so doch sehr häufig, die auffallende Mydriasis gesehen. Fick beobachtete ferner bei seinen Tieren

»bisweilen Würgebewegungen, aber nie Erbrechen«. Wir haben gerade Erbrechen ganz besonders oft bei unseren Tauben hervortreten sehen; wie aus der Tabelle ersichtlich, wurde diese Erscheinung bei einem der Tiere sogar 29mal beobachtet, wobei noch bemerkt sei, dass bei vielen Tieren noch nach Einstellung der dauernden Beobachtung sich Brechbewegungen zeigten.

Wegen der physikalischen Eigenschaften (flüssig, flüchtig), sowie der chemischen Zusammensetzung (Sauerstoff-frei) hat man das Spartein mit dem Coniin und Nicotin in Parallele gestellt. Dass das jedenfalls bezüglich des Spartein und Nicotin in manchen Punkten unzulässig, dürfte aus einem Vergleiche der Wirkung beider Stoffe auf die Taube hervorgehen, einem Vergleiche, den ich anstellen kann, da J. Meyer \*) in dem hiesigen Institut die Wirkung des Nicotinartrats festgestellt hat. Auffallende Unterschiede bestehen zwischen beiden Giften bezüglich der Wirkung auf die Atmung: Das Nicotin bringt, schon nach c. 7,5 % der minimal letalen Dosis nachweisbar, Beschleunigung der Atmung hervor, während bei dem Spartein erst durch viel grössere Gaben die entgegengesetzte Wirkung auf den Atmungstypus ausgeübt wird, eine Wirkung, die durch Nicotin erst nach tödlichen Dosen dann ebenfalls bedingt wird. Während beide Gifte gleichmässig auf das Brechcentrum einwirken, besteht ein zweiter Unterschied in dem Einfluss auf das Centralorgan: Nicotin bedingt von dem Centrum ausgehende Krämpfe, zu denen sich kurz vor dem Tode noch indirekte Erstickungskrämpfe hinzugesellen; das Spartein hingegen vermag nur diese indirekten Krämpfe hervorzurufen.

Zum Schluss meiner Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, meinem verehrten Lehrer, Herrn Professor Falck, für die Überweisung des Thema und für die mir bei den Versuchen freundlichst gewährte Anleitung und Unterstützung meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

\* Beitrag zur Kenntnis der Wirkung des Nicotin. Dissert. Kiel. 1891.

## Lebenslauf.

Ich, Willy Kauenhowen, evangelischer Konfession, Sohn des verstorbenen Kaiserlichen Reichsbankrendanten Heinrich Kauenhowen, bin am 4. Mai 1868 zu Insterburg in Ostpreussen geboren. Meine Vorbildung erhielt ich auf dem Stettiner Gymnasium, dem Königlichen Domgymnasium in Magdeburg und dem Königlichen Gymnasium zu Elbing in Westpreussen, das ich Ostern 1887 mit dem Zeugnis der Reife verliess, um mich dem Studium der Medizin zu widmen. Meine Studienzeit verlebte ich zunächst in Königsberg, wo ich Ende W. S. 1888/89 das Tentamen physicum bestand, sodann besuchte ich die Universitäten Freiburg, Berlin und Kiel. Hier absolvierte ich am 12. Februar 1892 das medizinische Staatsexamen, am 3. März das Examen rigorosum.

---





Während meines akademischen Studiums besuchte ich die Vorlesungen, Kurse und Kliniken folgender Herren:

in Königsberg Caspary, Chun, Dohrn, Hermann, von Hippel, Jaffé, Lichtheim, Lossen, Mikulicz, Neumann, Pape, Petruschky, Stieda, Treitel, Zander;

in Freiburg: Kraske, Reinhold, Ziegler;

in Berlin: v. Bramann, Gerhardt, Grunmach, Lewin, Martin, Silex, Uhthoff,

in Kiel: Bier, Döhle, Edlefsen, v. Esmarch, Falck, Flemming, Heller, Hochhaus, Petersen, Quincke, Graf Spee, Völckers, Werth.

Allen diesen verehrten Herren Lehrern meinen besten Dank.







